

AMIDES OF ACIDS, METHOD FOR THEIR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

Publication number: RU2208608

Publication date: 2003-07-20

Inventor: JAMADA AKIRA (JP); AOKI SATOSI (JP)

Applicant: FUDZISAVA FARMAS JUTIKAL KO LT (JP)

Classification:

- International: C07D295/20; A61K31/16; A61K31/18; A61K31/4409; A61K31/445; A61K31/446; A61K31/4545; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496; A61P7/12; A61P13/00; A61P21/04; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/24; A61P25/36; A61P43/00; C07D211/58; C07D211/96; C07D213/75; C07D213/81; C07D241/04; C07D295/26; C07D401/12; A61K31/16; A61K31/18; A61K31/4409; A61K31/445; A61K31/446; A61K31/4523; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/496; A61P7/00; A61P13/00; A61P21/00; A61P25/00; A61P43/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D241/00; C07D295/00; C07D401/00; (IPC1-7): C07D211/58; A61K31/445; A61K31/4545; A61P25/28; C07D401/12; C07D211/58; C07D213/81; C07D401/12

- European: C07D211/58; C07D213/75D3; C07D295/20D10; C07D295/22C2; C07D401/12

Application number: RU20010122727 20000106

Priority number(s): AU1999PP08180 19990114

Also published as:

WO0042011 (A1)
EP1140836 (A1)
US6710043 (B1)
ZA200104713 (A)
JP2004002414 (A)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract of RU2208608

FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. **SUBSTANCE:** invention relates to novel amides of acids of the formula (I): where R1 means C1-C6-alkanoyl, C1-C6-alkoxycarbonyl, benzoyl, benzoyl substituted with halogen-(C1-C6)-alkoxy-group, C1-C6-alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl substituted with halogen atom or cyclo-(C3-C6)-alkylcarbonyl; R2- means phenyl, phenoxy- or phenylamino-group where each phenyl can be substituted with halogen atom, pyridyl or pyridylamino-group; A represents a simple bond; E means ethylene; X represents CH; Y means NR5 where R5 is hydrogen atom; Q represents C(O) or -SO2-; R3 and R4 taken in common form ethylene, or their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) can be used for treatment and/or prophylaxis of the central nervous system diseases, such as amnesia, schizophrenia or feeble-mindedness. **EFFECT:** improved preparing method, valuable medicinal properties of compounds. 8 cl, 1 tbl

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19) RU (11) 2 208 608 (13) C2
 (51) МПК⁷ C 07 D 211/58, 401/12, A 61 K
 31/445, 31/4545, A 61 P 25/28//(C
 07 D 401/12, 211:58, 213:81)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001122727/04, 06.01.2000
 (24) Дата начала действия патента: 06.01.2000
 (30) Приоритет: 14.01.1999 AU PP 8180
 (46) Дата публикации: 20.07.2003
 (56) Ссылки: ЕР 029493 A2, 22.03.1989. ЕР 0229493 A2, 18.01.1989. ЕР 0625507 A2, 23.11.1994. RU 2024507 C1, 15.12.1994.
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 14.08.2001
 (86) Заявка РСТ:
 JP 00/00017 (06.01.2000)
 (87) Публикация РСТ:
 WO 00/42011 (20.07.2000)
 (98) Адрес для переписки:
 129010, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.поп. Н.Г.Лебедевой, рег.№ 112

(71) Заявитель:
 ФУДЗИСАВА ФАРМАСЫЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)
 (72) Изобретатель: ЯМАДА Акира (JP),
 АОКИ Сатоси (JP)
 (73) Патентообладатель:
 ФУДЗИСАВА ФАРМАСЫЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)
 (74) Патентный поверенный:
 Лебедева Наталья Георгиевна

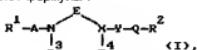
RU 2 208 608 C2

R U 2 208 608

C 2

(54) АМИДЫ КИСЛОТ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Изобретение относится к новым амидам кислот формулы I



где R¹ - C₁-C₆ алканоил, C₁-C₆ алкооксикарбонил, бензоил, бензил, замещенный галоген (C₁-C₆)-алкоокси, C₁-C₆ алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенилсульфонил, замещенный галогеном, или цикло (C₃-C₆) алкилкарбонил, R² -

фенил, фенилокси или фениламино, где каждый фенил может быть замещен галогеном, пиридил или пиридиламин, А представляет одинарную связь, E - этилен, X представляет CH, Y-NR⁵, где R⁵ - водород, Q представляет -C(O)- или -SO₂-, R³ и R⁴, вместе взятые, образуют этилен, или их фармацевтически приемлемым соединением. Соединения формулы I могут быть использованы для лечения и/или профилактики заболеваний центральной нервной системы, таких как амнезия, шизофрения или слабоумие. 3 с. и 5 з.п.ф.-лы, 1 табл.



(19) RU (11) 2 208 608 (13) C2
(51) Int. Cl. 7 C 07 D 211/58, 401/12, A 61 K
31/445, 31/4545, A 61 P 25/28//C
07 D 401/12, 211/58, 213:81)

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2001122727/04, 06.01.2000
(24) Effective date for property rights: 06.01.2000
(30) Priority: 14.01.1999 AU PP 8180
(46) Date of publication: 20.07.2003
(85) Commencement of national phase: 14.08.2001
(86) PCT application:
JP 00/00017 (06.01.2000)
(87) PCT publication:
WO 00/42011 (20.07.2000)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisski i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj, reg.№ 112

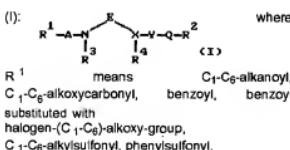
(71) Applicant:
FUDZISAVA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)
(72) Inventor: JaMADA Akira (JP),
AOKI Satoshi (JP)
(73) Proprietor:
FUDZISAVA FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) AMIDES OF ACIDS, METHOD FOR THEIR PREPARING AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED
ON THEREOF

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, chemical
technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention
relates to novel amides of acids of the
formula

phenylsulfonyl substituted with halogen atom
or cyclo-(C₃-C₆)-alkylcarbonyl; R² means
phenyl, phenoxy- or phenylamino-group
where each phenyl can be substituted with
halogen atom, pyridyl or pyridylamino-group;
A represents a simple bond; E means
ethylene; X represents CH; Y means NR⁵ where
R⁵ is hydrogen atom; Q represents C(O) or
-SO₂-; R³ and R⁴ taken in common form
ethylene, or their pharmaceutically
acceptable salts. Compounds of the formula
(I) can be used for treatment and/or
prophylaxis of the central nervous system
diseases, such as amnesia, schizophrenia or
feeble-mindedness. EFFECT: improved
preparing method, valuable medicinal
properties of compounds 8 cl, 1 tbl

R U
2 2 0 8 6 0 8



RU 2 2 0 8 6 0 8 C 2

C 2

алкинилокси" и "нищий алкиниламино" означает группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

Низшая группа в терминах "цикло[нищий]алюокс", "цикло[нищий]алюлокси" и "цикло[нищий]алюламино" означает группу, содержащую от 3 до 6 атомов углерода.

Подходящий "нищий алкил" и низшая алкильная группа в терминах "замещенный нищий алкил", "ар[нищий]алюокс", "галоген[нищий]алюокс", "нищий алкиламино", "нищий алкилспироуфонит" могут представлять собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алкенил, такой как этил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, этилпропил, гексил или т. п., из которых предпочтительным является этил.

Подходящий "нищий алкенил" и низшая алкенильная часть в терминах "нищий алкенилокси" и "нищий алкениламино" могут представлять собой линейный или разветвленный C_2-C_6 алкенил, такой как этинил, пропаргин, бутенил, пентенил, гексенил, изопропенил или т. п., из которых предпочтительным является этинил.

Подходящий "нищий алкил" и низшая алкильная группа в терминах "нищий алкинилокси" и "нищий алкиниламино" могут представлять собой линейный или разветвленный C_2-C_6 алкенил, такой как этинил, пропаргин, бутенил или т. п., из которых предпочтительным является этинил.

Подходящий "цикло[нищий]алюокс" и "цикло[нищий]алюлокси" и "цикло[нищий]алюламино" могут представлять собой циклоп[C_3-C_6]алюокс, такой как циклопропокс, циклобутил, циклопентенил или циклопентил, из которых предпочтительным является циклопропокс.

Подходящий "арил" или аргруппа в терминах "ар[нищий]алюокс", "арилокс", "ариламино", "ариспироуфонит", "арон" и "ар[нищий]алюокс" может представлять собой фенил, нафтенил, фенил, замещенный низшим алкилом (например, толил, ксилил, мезитил, куменил, дигрет-бутилфенил и т. д.) и т. п., из которых предпочтительным является фенил или толил.

Подходящий "ар[нищий]алюокс" может представлять собой бензил, фенилтил, фенилпропил, бензидрил, тритил и т. п., из которых предпочтительным является бензил.

Подходящий "нищий алкилен" и низшая алкиленовая группа в терминах "нищий алкилендикси" может представлять собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алкилен, такой как метилен, этилен, триметилен, пропилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, этилтилен или т. п., из которых предпочтительным является метилен, этилен или триметилен.

Подходящий "нищий алюокс" и низшая алюоксгруппа в терминах "ар[нищий]алюокс" и "галоген[нищий]алюокс" может представлять собой линейный или разветвленный C_1-C_6 алюокс, такой как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метилпропокси,

бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси или т. п., из которых предпочтительным является метокси или трет-бутокси.

Подходящий "ар[нищий]алюокс" может представлять собой бензилокси, фениллокси, фенилтропокси, бензидрилокси, тритилокси и т. п.

Подходящий "галоген" и галогеновая группа в Термине "галоген[нищий]алюокс" может представлять собой фтор, хлор, бром и йод, из которых предпочтительным является фтор, хлор или йод.

Подходящий "галоген[нищий]алюокс" может представлять собой нищий алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, такой как хлорметил, дихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентахлоретил или т. п., из которых предпочтительным является трифторметил.

Подходящий "галоген[нищий]алюокс" может представлять собой нищий аллюокс, замещенный одним или несколькими атомами галогена, такой как хлорметокси, дихлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, пентахлоретокси или т. п., из которых предпочтительным является трифторметокси.

Подходящий "нищий алкиламино" может представлять собой моно-, ди- или три[нищий]алюкспропил, такой как метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, трет-бутиламино,

изобутиламино, пентиламино, гексиламино, диметиламино, диметиламино, дигропропиламино, дигретиламино, дигексиламино, N-метилэтапропиламино или т. п., из которых предпочтительным является диметиламино.

Подходящий "нищий алкилспироуфонит" может представлять собой моно-, ди- или три[нищий]алюкспропил, такой как триметилспироуфонит, диметилспироуфонит, гризитилспироуфонит или т. п., из которых предпочтительным является триметилспироуфонит.

Подходящий "нищий алкилендикси" может представлять собой метилендикси, этилендикси и т. п., из которых предпочтительным является метилендикси.

Подходящая "гетероциклическая группа" может представлять собой группу, содержащую, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из атомов азота, серы и кислорода, и может включать в себя насыщенную или ненасыщенную, моноциклическую или полациклическую гетероциклическую группу, и предпочтительно гетероциклическая группа может представлять собой N-содержащую гетероциклическую группу, такую как ненасыщенная 3-6-членная

гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота, например пирролил, пирролинил, имидазопропил, пиразопропил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазопропил [например, 4Н-1,2,4-триазопропил, 1Н-1,2,3-триазопропил, 2Н-1,2,3-триазопропил и т. д.], тетразопропил [например, 1Н-тетразопропил, 2Н-тетразопропил и т. д.] и т. д.

насыщенная 3-7-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 4 атомов азота [например, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидил, пиперазинил, гомопиперазинил и т. д.];

ненасыщенная конденсированная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 5 атомов азота, например индолил, изоиндолил, индозиазопил, бензимидазопил, хинолил, изохинолин, имидазопиридил, индазопил, бензоизазопил, тетрагидопирида-динил [например, тетрагидо[1,5-б]тиридазинил и т.д.], хиноксанин и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например пиридин, фурил и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая атом кислорода, например, 1Н-тетрагидопиридин, тетрагидрофуридин и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы, например тиенил и т.д.;

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота, например, оксазолинил, изоксазолил, оксазиазопил [например, 1,2,4-оксазиазопил, 1,3,4-оксазиазопил, 1,2,5-оксазиазопил и т.д.], оксазолинил [например, 2-оксазолинил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота [например, морфолинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода и от 1 до 3 атомов азота [например, бензоизазопил, бензоксазопил, бензоизопил и т.д.];

ненасыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота, например тиазопил, тиадиазопил [например, 1,2-тиадиазопил, 1,2,5-тиадиазопил и т.д.] и т.д.;

насыщенная 3-6-членная гетеромоноциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота [например, тиазопинил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 3 атомов азота [например, бензоизазопил, бензоизадиазопил и т.д.];

ненасыщенная конденсированная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 2 атомов кислорода [например, бензоксуранил, бензодиксуранил, хроманил и т.д.] и т.п.

Указанный "гетероциклический группой" может быть замещен низшим алкилом, примеры которого приведены выше, среди которых предпочтительным является тиенил, пиридинил, метилпиримидил, хинолил, индолил, хиноксанин, бензофуранил, или тетраметилхроманил, а более предпочтительным является пиридинил.

Подходящий "ацетил" может представлять собой карбоксигруппу, этикерифицированную карбоксигруппу, карбамоил, замещенный низшим алкилом, арилом, арилалкилом, арилсульфонилом, или арилсульфонилом, замещенный или

незамещенный арилсульфонил; низший арилсульфонил; цикло[низший]алкикарбонил; низший алканоил; замещенный или незамещенный аромат, гетероциклический и т.п.

5 Этерицированная карбоксигруппа может представлять собой замещенный или незамещенный низший алкоцикарбонил [например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, 2-карбоксикарбонил, гексилоксикарбонил, 2-карбодексикарбонил, 2,2-дихлороксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный арилоксикарбонил [например, феноксикарбонил, 4-нитрофеноксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный арил[найлоксикарбонил [например, бензоксикарбонил, фенетиоксикарбонил, бензидилоксикарбонил, 4-нитробензоксикарбонил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является незамещенный низший алкоцикарбонил, а более предпочтительным является метоксикарбонил или трет-бутилоксикарбонил. Караимоил, замещенный низшим алкилом, может представлять собой метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, диметилкарбамоил, диглиокарбамоил, N-метил-N- этилкарбамоил и т.п.

Караимоил, замещенный арилом, может представлять собой фенилкарбамоил, нафтилкарбамоил, фенилкарбамоил, замещенный низшим алкилом [например, толилкарбамоил, ксилилкарбамоил и т.д.] и т.п.

Караимоил, замещенный арил[найлоксикарбонил, может представлять собой фенилкарбамоил, фенилкарбамоил, фенилпироптилкарбамоил и т.п., из которых предпочтительным является бензилкарбамоил.

Караимоил, замещенный арилом, может представлять собой метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, диметилкарбамоил, N-метил-N- этилкарбамоил и т.п.

Караимоил, замещенный арилом, может представлять собой фенилкарбамоил, нафтилкарбамоил, фенилкарбамоил, замещенный низшим алкилом [например, толилкарбамоил, ксилилкарбамоил и т.д.] и т.п.

Караимоил, замещенный арил[найлоксикарбонил, может представлять собой фенилкарбамоил, фенилкарбамоил, фенилпироптилкарбамоил и т.п., из которых предпочтительным является бензилкарбамоил.

Караимоил, замещенный арилом, может представлять собой метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, диметилкарбамоил, N-метил-N- этилкарбамоил и т.п.

Караимоил, замещенный арил[найлоксикарбонил, может представлять собой фенилкарбамоил, фенилкарбамоил, фенилпироптилкарбамоил и т.п., из которых предпочтительным является бензилкарбамоил.

Караимоил, замещенный арилом, может представлять собой метилкарбамоил, этилкарбамоил, пропилкарбамоил, диметилкарбамоил, N-метил-N- этилкарбамоил и т.п.

Караимоил, замещенный арил[найлоксикарбонил, может представлять собой фенилкарбамоил, толилкарбамоил и т.п.

Караимоил, замещенный низшим алкилом, может представлять собой метилсульфонилкарбамоил, этилсульфонилкарбамоил и т.п.

Караимоил, замещенный арил[найлоксикарбонил, может представлять собой фенилкарбамоил, замещенный низшим алкилом [например, толилкарбамоил, ксилилкарбамоил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является ацетил или пиватил.

Замещенный или незамещенный ариол может представлять собой бензоил, нафтоил, толуоил, ди[трет-бутил]бензоил, галоген[найлоксибензоил [например, трифторметоксибензоил и т.д.] и т.п., из которых предпочтительным является бензоил или трифторметоксибензоил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

Замещенный или незамещенный арилсульфонил может представлять собой фенилсульфонил, толилсульфонил, галогенфенилсульфонил [например, фторфенилсульфонил и т.п.] и т.п., из которых предпочтительным является фторфенилсульфонил.

Низший алкипульфонил может представлять собой метилсульфонил, этипульфонил и т.п., из которых предпочтительным является метилсульфонил.

Цикло[изици]алкилкарбонил может представлять собой цикло (С 3-С6) алкилкарбонил, такой как циклопропилкарбонил, цикlobутилкарбонил, циклопентилкарбонил или циклогексилкарбонил, из которых предпочтительным является циклопропилкарбонил.

Гетероциклическая группа в термине "гетероцикликкарбонил" может быть одной из указанных выше гетероциклических групп.

Подходящий "остаток кислоты" может представлять собой галоген [например, фтор, хлор, бром, йод], аренсульфонилы [например, бензолсульфонилы, толилюсы и т. д.], алкансульфонилы [например, мезилокси, этиансульфонилы и т. д.] и т.п., из которых предпочтительным является галоген.

Подходящая "N-защитная группа" может являться обычной N-защитной группой, такой как замещенный или незамещенный низший алканоил [например, формил, ацетил, пропионил, трифторацетил и т. д.], низший алкооксикарбонил [например, трет-бутооксикарбонил, трет-алкооксикарбонил и т.д.], замещенный или незамещенный арапилоксикарбонил [например, бензилоксикарбонил, *п*-нитробензилоксикарбонил и т.д.], 9-флуоренилметоксикарбонил, замещенный или незамещенный аренсульфонил [например, бензосульфонил, тозил и т.д.], нитрофенолсульфонил, арапил [например, тритил, бензил и т.д.] или т.п., из которых предпочтительным является низший алкооксикарбонил, а более предпочтительным является трет-бутооксикарбонил.

Подходящий "циклический углеводород" может представлять собой насыщенный или ненасыщенный циклический углеводород, так как циклопентан, циклогексан, бензол, нафталин, индан, инден или т.п.

Подходящий "замещенный низший алкил" может представлять собой низший алкил, замещенный галогеном, арилом, ацилом, низшим алкоокси, арилоокси и т.п., из которых предпочтительным является бензил.

Подходящее "тетраэтическое кольцо" может представлять собой кольцо, являющееся указанной выше гетероциклической группой, с присоединенным водородом.

Предпочтительный "азилом" для R¹ может быть низший алканоил; низший алкооксикарбонил, ариол, необязательно замещенный галоген[изици]алкоокси; арипульфонил, необязательно замещенный галогеном; низший алкипульфонил; или цикло[изици]алкилкарбонил, из которых более предпочтительным является ацетил, пивалоил, метоксикарбонил, трет-бутооксикарбонил, бензоил, трифторометоксибензоил, фторипиполупфоронил, метилсульфонил или циклопропилкарбонил.

Предпочтительный "подходящий заместитель" в качестве заместителя низшего алкила, низшего алкоокси, низшего алкиламино, низшего алкениамино, низшего алкиниамино, низшего алкиниламино, низшего алкиниламино, цикло[изици]алкила, цикло[изици]алкиламино, арила, арилокси, ариламино, гетероциклической группы или амино, замещенного гетероциклической группой, для R² может представлять собой галоген[изици]алкил, галоген[изици]алкоокси, низший алкенил, низший алкинил, низший алкиламино, ациламино, ацил, низший алкилолипидамино, ацилоко, гидрокси, нитро, амино, циано, арилокси, арилоокси, низший алкилтио и т.п.

Предпочтительный "арил", который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R² может представлять собой арил, необязательно замещенный галогеном, из которых более предпочтительным является фторфенил.

Предпочтительный "ариламино", который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R², может представлять собой ариламино, необязательно замещенный галогеном, из которых предпочтительным является фениламино или фторфениламино.

Предпочтительный "арипокси", который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми)" для R², может представлять собой арилоокси, необязательно замещенный галогеном, из которых предпочтительным является фторфенокси.

Предпочтительный "изицим алкиленом" для R² может быть метилен.

Предпочтительный "изицим алкилом" для R⁵ может быть метил.

Предпочтительный "N-защитной группой" для R⁵ в Y может быть трет-бутооксикарбонил.

Предпочтительным "подходящим заместителем" в качестве заместителя низшего алкилена для E может быть оксо, низший алкил, гидрокси[изици]алкил или ацил, из которых более предпочтительным является оксо, диксено, метил, диметил, гидроксиметил или бензилкарбамоил.

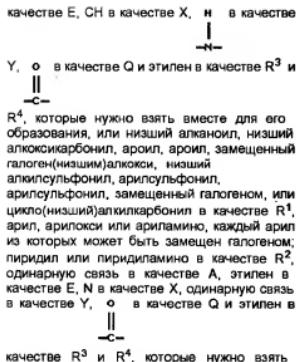
Предпочтительным "изицим алкиленом" для E может быть метилен, этилен или триметилен и более предпочтительным является этилен.

Предпочтительным "изицим алкилом" для R³ и R⁴ может быть метил.

Предпочтительным "изицим алкиленом, который образуют R³ и R⁴, взятые вместе, может быть этилен или триметилен.

Предпочтительный "циклический углеводород, с которым конденсирован низший алкилен", может представлять собой бензол.

Предпочтительным соединением [I] является соединение, содержащее низший алканоил, низший алкооксикарбонил, ариол, замещенный галоген[изици]алкоокси, низший алкипульфонил, арипульфонил, замещенный галогеном, или цикло[изици]алкилкарбонил в качестве R¹, арил, арилоокси или ариламино, где каждый арил может быть замещен галогеном, пиридин, или пиридинамино в качестве R², одинарную связь в качестве A, этилен в



Подходящие фармацевтически приемлемые соли целевого соединения [I] представляют собой обычные нетоксичные соли и включают в себя соль присоединения кислоты, такую как соль присоединения неорганической кислоты (например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.д.), соль присоединения органической кислоты (например, формиат, ацетат, трифторацетат, маневет, тарtrат, метансульфонат, бензосульфонат, толуансульфонат и т.д.), соль аминокислоты (например, соль аспарагиновой кислоты, соль глутаминовой кислоты и т.д.), соль металла, такую как соль щелочного металла (например, натриевую соль, калиевую соль и т.д.) и соль щелочноземельного металла (например, кальциевую соль, магниевую соль и т.д.) и т.д.

Способы получения целевого соединения [I] подробно объяснены далее.

Способ 1

Соединение [Ia] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [III], или его реакционноспособным соединением по карбонильной или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящие соли соединения [Ia] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящими солями соединения [III] и его реакционноспособного производного по карбонильной или сульфогруппе может быть соль металла или соль щелочноземельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящее реакционноспособное производное по карбонильной или сульфогруппе или соединение [III] могут включать в себя сложный эфир, галогенаннидрид кислоты, ангидрид кислоты и т.л. Подходящими примерами указанных реакционноспособных производных могут являться галогенаннидрид кислоты (например, хлораннидрид кислоты, броманнидрид кислоты и т.д.); симметричный ангидрид кислоты, смешанный ангидрид кислоты из такой кислоты, как алифатическая карбоновая кислота (например, уксусная кислота, пиволовая кислота и т.д.), замещенная фосфорная кислота (например, диалкилфосфорная кислота,

диенилфосфорная кислота и т.д.); сложный эфир, такой как сложный эфир замещенного или незамещенного низшего алкана [например, метиленовый эфир, этиловый эфир, пропиленовый эфир, гексиленовый эфир, тетрапропиленовый эфир и т.д.], сложный эфир замещенного или незамещенного аренизированного алкана [например, бензиловый эфир, бензидиленовый эфир, п-хлорбензиловый эфир и т.д.], сложный эфир замещенного или незамещенного арила [например, фенильный эфир, толильный эфир, 4-нитрофенильный эфир, 2,4-дinitрофенильный эфир, пентахлорфенильный эфир, нафтильный эфир и т.д.] или сложный эфир N,N-диметилгидроксипропамина, N-гидроксисульфамида, N-гидроксифталамида или 1-гидроксибензотриазола, 1-гидрокси-6-хлор-1-бензотриазола или т.п. Эти реакционноспособные производные можно необязательно выбрать в соответствии с типом соединения [III], предназначенному для использования.

Реакцию обычно проводят в стандартном растворителе, таком как вода, ацетон, диксан, хлорформ, дихлорметан, дихлорэтан, тетрагидрофуран, ацетонитрил, этилацетат, N,N-диметилформамид, пиридин или любой другой органический растворитель, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия. Из этого растворителя гидрофильный растворитель можно использовать в смеси с водой.

Реакцию также предпочтительно проводят в присутствии обычного основания, такого как тритиламины, диметилтиазинмин, пиридин,

55 N,N-диметиламинопиридин и т.д. или их смеси.

В случае, когда соединение [III] использует в реакции в виде свободной кислоты или в виде ее соли, реакцию

40 предпочтительно проводят в присутствии обычного конденсирующего агента, такого как N,N-дициклогексилкарбодимид.

N-циклогексил-N'-морфолиноэтилкарбодимид

д, N-этил-N-(3-диметиламинопропил)карбодимид

и, тициклогексил, оксалициклогексил, низший аллоксикарбонилалогенид [например, этилхлорформиат, изобутилхлорформиат и т.д.],

1-(п-хлорензулфуфонилокси)-6-хлор-1-бензотриазол или т.п.

50 Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения до нагревания.

Способ 2

Соединение [Ib] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [II] или его соли с соединением [IV].

Подходящие соли соединения [Ib] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию обычно проводят в растворителе, таком как диксан, тетрагидрофуран, бензол, толуол, хлорформ, хлористый метилен, или любом другом органическом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия.

Температура реакции не является определяющей и реакцию обычно проводят в

условиях от охлаждения до подогревания.

Способ 3

Соединение [Ic] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [V] или его соли с соединением [III] или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящие соли соединений [Ic] и [V] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящие соли соединения [Ic] и его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе могут представлять собой соль металла или соль щелочноzemельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителю, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу 1 и условиям, объясненным в способе 1.

Способ 4

Соединение [Id] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [V] или его соли с соединением [IV].

Подходящие соли соединений [Id] и [V] могут быть такими же как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 2 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителю, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу 2 и условиям, объясненным в способе 2.

Способ 5

Соединение [I] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [VI] или его соли с соединением [VII] или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или с его солью.

Подходящая соль соединения [VI] может быть солью присоединения кислоты, приведенной в качестве примера для соединения [I].

Подходящие соли соединения [VII] и его реакционноспособного производного по карбокси- или сульфогруппе могут представлять собой соль металла или соль щелочноzemельного металла, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителю, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу 1 и условиям, объясненным в способе 1.

Способ 6

Соединение [Ie] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [VIII] или его реакционноспособного производного по карбокси- или сульфогруппе или его соли с соединением [IX] или с его солью.

Подходящие соли соединений [Ie], [VIII] и их реакционноспособных производных по карбокси- или сульфогруппе могут быть такими же, как и приведенные в качестве примера для соединения [I].

Подходящая соль соединения [IX] может быть солью присоединения кислоты, приведенной в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 1 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителю, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу 1 и условиям, объясненным в способе 1.

Способ 7

Соединение [If] или его соль можно получить в результате взаимодействия соединения [X] или его соли с соединением [XI].

Подходящая соль соединений [If] и [X] может быть такими же, как и приведенные в качестве примера для соединения [I].

Настоящую реакцию предпочтительно проводят в присутствии основания, такого как

20 щелочной металлы [например, литий, натрий, калий и т.д.], щелочноzemельный металлы [например, кальций и т.д.], гидрид щелочного металла [например, гидрид натрия и т.д.], гидрид щелочноzemельного металла [например, гидрид кальция и т.д.], гидроксид или карбонат, или бикарбонат щелочного металла или щелочноzemельного металла [например, бикарбонат калия и т.д.] и т.п.

Данную реакцию обычно проводят в растворителе, таком как

30 N,N -диметилформамид, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, бензол, толуол, ацетонитрил, или в любом другом органическом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия.

35 Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения и до нагревания.

Способ 8

Целевое соединение [Ig] или его соль можно получить, подвергнув соединение [If] или его соль реакции удаления N-защитной группы.

Подходящие соли соединений [If] и [Ig] могут быть солями присоединения кислот, такими как приведенные в качестве примера для соединения [I].

45 Данную реакцию проводят обычным способом, таким как гидролиз, восстановление и т.п.

Гидролиз предпочтительно проводят в присутствии основания или кислоты, включая кислоту Льюиса.

Подходящее основание может включать в себя неорганическое основание и органическое основание, такие как щелочной металлы [например, натрий, калий и т.д.], щелочноzemельный металлы [например, магний, кальций и т.д.], их гидроксиды, или карбонаты, или бикарбонаты, гидразин, алкиламины [например, метиламины, триметиламины, триизопропиламины и т.д.], николин, 1,5-дивазабицикло[4.3.0] non-5-ен,

55 1,4-диваза-бисцикло[2.2.2] октан, 1,8-дивазабицикло[4.4.0]octa-7-ен или т.п.

Подходящая кислота может включать в себя органическую кислоту [например, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и т.д.], неорганическую кислоту [например,

RU 2208608 C2

хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, хлористый водород, бромистый водород, фтористый водород и т.д.] и соединения соли при соединении кислоты [например, гидрохлорид пиридина и т.д.].

Удаление с использованием триалогенкусной кислоты [например, трихлоруссной кислоты, трифторуссной кислоты и т.д.] или т.п. предпочтительно проводят в присутствии агентов, удаляющих катионы [например, аниола, фенола и т.д.].

Реакцию обычно проводят в растворителе, таком как вода, спирт [например, метанол, этанол и т.д.], хлористый метилен, хлороформ, тетрахлорметан, дихлор, тетрагидрофуран, их смеси, или в любом другом растворителе, который не оказывает на реакцию неблагоприятного воздействия. В качестве растворителя можно также использовать жидкое основание или кислоту. Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения и до нагревания.

Способ восстановления, пригодный для реакции удаления, может включать в себя химическое восстановление и катализитическое восстановление.

Подходящие восстанавливающие агенты, предназначенные для использования для химического восстановления, представляют собой сочетание металла [например, олова, цинка, железа и т.д.], или соединения металла [например, хлорида хрома, ацетата хрома и т.д.] и органической или неорганической кислоты [например, муратной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, трифторуссной кислоты, β -тогулуполукислоты, хлористоводородной кислоты и т.д.].

Подходящие катализаторы, предназначенные для использования для катализитического восстановления, являются обычными катализаторами, такими как платиновые катализаторы [например, платиновые пластины, лубчатая пластина, платиновая чернь, коллоидальная пластина, оксид платины, платиновая пресловота и т.д.], палладиевые катализаторы [например, губчатый палладий, палладиевая чернь, оксид палладия, палладий на угле, коллоидный палладий, палладий на сульфате бария, палладий на карбонате бария и т.д.], никелевые катализаторы [например, восстановленный никель, оксид никеля, никель Ренея и т.д.], кобальтовые катализаторы [например, восстановленный кобальт, кобальт Ренея и т.д.], железные катализаторы [например, восстановленное железо, железо Ренея и т.д.], медные медь, медь Ренея, медь Ульмана и т.д.] и т.п.

В случае, когда N-защитная группа представляет собой бензил, восстановление предпочтительно проводят в присутствии сочетания палладиевых катализаторов [например, палладиевой черни, палладия на угле и т.д.] и муратной кислоты или ее соли [например, формиата аммония и т.д.].

Восстановление обычно проводят в обычном растворителе, который не оказывает неблагоприятного воздействия на реакцию, таком как вода, метанол, этанол, пропанол,

N, N-диметилформамид или их смесь. Кроме того, в случае, когда предназначенный для использования в катализитическом восстановлении вышеуказанные кислоты являются жидкостями, их также можно использовать в качестве растворителя. Более того, подходящий растворитель, предназначенный для использования в катализитическом восстановлении, может представлять собой вышеуказанный растворитель и другой обычный растворитель, такой как дистилловый эфир, дихлор, тетрагидрофуран и т.д., или их смесь.

Температура реакции не является определяющей и реакцию можно проводить в условиях от охлаждения и до нагревания.

Способ 9

Соединение [II] или его соль можно получить в результате взаимодействия соединения [III] или его соли с соединением [XII].

Подходящие соли соединения [III] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 7 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, обозначенным в способе 7.

Способ 10

Соединение [II] или его соль можно получить путем взаимодействия соединения [III] или его соли с соединением [XII].

Подходящие соли соединений [III] и [II] могут быть такими же, как соли, приведенные в качестве примера для соединения [I].

Данную реакцию можно проводить в значительной степени аналогично способу 7 и, следовательно, относительно способа проведения реакции и условий реакции [например, растворителя, температуры реакции и т.д.] для данной реакции следует обращаться к способу и условиям, обозначенным в способе 7.

Соединения, полученные по указанным выше способам, можно выделять и подвергнуть очистке обычным методом, таким как измельчение, перекристаллизация, колонначная хроматография, переосаждение и т.п.

Следует отметить, что соединения [I] и другие соединения могут включать в себя один или несколько стереоизомеров(ов), таких как оптический изомер(ы) или геометрический изомер(ы), вследствие наличия асимметрического атома(ов) углерода и двойной связи(ей), и все указанные изомеры и их смеси включены в рамки настоящего изобретения.

Кроме того, следует отметить, что любой сольват [например, соединение, включение (например, гидрат и т.д.)] соединения [I] или его фармацевтически приемлемой соли также включен в рамки настоящего изобретения.

Целевое соединение [I] и его фармацевтически приемлемые соли обладают сильной холинергической активностью и полезны для лечения и/или предупреждения расстройств центральной нервной системы у малокапитающих и, более

конкретно, амнезии, слабоумия (например, старческого слабоумия, слабоумия Альцгеймера, слабоумия, связанного с различными заболеваниями, такого как церебральное сосудистое слабоумие, церебральное посттравматическое слабоумие, слабоумие вследствие опухоли мозга, слабоумие вследствие хронической субдуральной гематомы, слабоумие вследствие гидроцефалии при нормальном давлении, постменингитное слабоумие, слабоумие типа болезни Паркинсона и т.д.) и т.л. Кроме того, ожидаю, что целевое соединение может быть использовано в качестве терапевтического и/или предупреждающих агентов при шизофрении, депрессии, ударе, травмы головы, никотиновой абстиненции, повреждении спинного мозга, беспокойстве, поллиакурии, недержании мочи, мышечной дистрофии, расстройстве, связанном с повышенной активностью и отсутствием внимания, излишней сонливостью в дневное время (наркотропии), болезни Паркинсона или аутизме.

Для иллюстрации полезности целевого соединения [I] далее приведены фармакологические данные для соединения [I].

Испытание

Эрекция пениса у крыс

(Данное испытание проводили способом, аналогичным тому, который описан в Jpn. J. Pharmacol., Vol. 64, 147-153 (1994)).

(i) Способ

Использовали 344 самцов крыс Фишера возраста 8 недель (n=7). Всех крыс выдерживали 3 минуты в день в течение трех последовательных дней перед испытаниями. Крысы испытывали в группах по семи и давали им различные дозы тестируемого соединения в полуизопривильном порядке. Тестируемые соединения суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе непосредственно перед испытанием и вводили внутрьбрюшно в объеме 1 мл/кг прямо перед началом испытания. Сразу после инъекции каждую коробку помещали в коробку из пластика (25х25х35 см) и наблюдали за ее поведением в течение 60 минут, в течение которых производили подсчет числа эрекций пениса. Позади каждой коробки помещали зеркало для содействия крысам. Данные выражали в виде среднего числа

(ii) Результаты исследований (см. табл. 1).

Из описания в Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, 3, 1157-1173 (1996) ясно, что соединение, обладающее вышеуказанный активностью, улучшают недостаток памяти (то есть амнезию, слабоумие и т.д.) Кроме того, на основании некоторых патентных заявок (например, международной публикации PCT WO 98/27930 и т.д.) ожидаю, что соединение, обладающее вышеуказанный активностью, может использоваться в качестве терапевтического и/или предупреждающего способа при вышеупомянутых заболеваниях.

Для терапевтической цели соединение [I] и его фармакологически приемлемую соль согласно настоящему изобретению можно использовать в виде фармацевтического препарата, содержащего одно из указанных соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с фармацевтически

приемлемым носителем, таким как органический или неорганический, твердый, полутвердый или жидкий энципелент, подходящий для перорального или парентерального введения.

5 Фармакевтические препараты могут представлять собой жевательные капсулы, таблетки, драже, гранулы, суппозитории, раствор, суспензию, эмульсию и т.л. При желании в данные препараты можно включить вспомогательные вещества, стабилизаторы, смачивающие или эмульгирующие агенты, буферы и другие обычно используемые добавки.

Несмотря на то, что дозировка соединения [I] будет изменяться в зависимости от возраста и состояния пациента, для лечения вышеупомянутых заболеваний эффективной может оказаться средняя разовая доза, составляющая около 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг и 1000 мг соединения [I]. Как правило, в день можно вводить количества, находящиеся в интервале от 0,1 мг/масса тела до около 1000 мг/масса тела.

15 Следующие получение и примеры приведены в целях иллюстрации настоящего изобретения.

20 Получение 1
К раствору 1-бензил-4-аминопиридинина (50 г) в воде (360 мл) прибавляли по каплям раствор д-трет-бутилдикарбоната (61 г) в ацетоне (360 мл) при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 2,5 часов осадок собирали на фильтре, промывали водой и сушими. Сырой продукт всыпал в смесь диметилопропилового эфира (200 мл) и н-гексана (200 мл) и перемешивали данную смесь. После фильтрования получали О-трет-бутил N-(1-бензилпиридинин-4-ил)карбамат (66,9 г). ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 1,2-1,5 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,66 (2H, шир. д, J=9,9 Гц), 1,91 (2H, шир. т, J=10,7 Гц), 2,73 (2H, искаженный д, J=11,8 Гц), 3,2 (1H, м), 3,41 (2H, с), 6,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,1-7,4 (5H, м).

40 Масс-спектр (APCI) (m/z): 291.

Получение 2

В смесь О-трет-бутил N-(1-бензилпиридинин-4-ил)карбамата (45 г) и 10% палладия на угле (50% сырого, 9 г) в метаноле (1 л) барботировали газообразный водород при перемешивании при комнатной температуре. Катализатор удаляли с помощью стеклянного фильтра и растворитель удаляли при пониженном давлении. После промывания

50 диметилопропиленовым эфиром получали О-трет-бутил N-(пиридинин-4-ил)карбамат (28,35 г). Промывной растворитель удаляли при пониженном давлении и промывали остаток диметилопропиленовым эфиром. Получали вторую фракцию О-трет-бутил N-(пиридинин-4-ил)карбамата (344 мг).

ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 1,18 (2H, д, J=3,8, 11,8, 11,8 Гц), 1,37 (9H, с), 1,62 (2H, искаженный д, J=10,8 Гц), 1,85 (1H, м), 2,38 (2H, дт, J=2,2, 12,0 Гц), 2,86 (2H, искаженный д, J=12,3 Гц), 3,2 (1H, м), 6,72 (1H, шир. д).

60 Масс-спектр (APCI) (m/z): 201.

Получение 3

К суспензии О-трет-бутил N-(пиридинин-4-ил)карбамата (4,0 г) в дихлорметане (40 мл) прибавляли пиридин

65 и триэтиламин (1,0 г). Реакцию перемешивали 1 час. После отстояния в течение 1 часа смесь

70 вакуумной фильтрации получали О-трет-бутил N-(пиридинин-4-ил)карбамат (3,44 г).

75 ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 1,18 (2H, д, J=3,8,

11,8, 11,8 Гц), 1,37 (9H, с), 1,62 (2H,

искаженный д, J=10,8 Гц), 1,85 (1H, м), 2,38

(2H, дт, J=2,2, 12,0 Гц), 2,86 (2H,

искаженный д, J=12,3 Гц), 3,2 (1H, м), 6,72

(1H, шир. д).

80 Масс-спектр (APCI) (m/z): 201.

Получение 4

К суспензии О-трет-бутил

N-(пиридинин-4-ил)карбамата (4,0 г) в

дихлорметане (40 мл) прибавляли пиридин

100 и триэтиламин (1,0 г). Реакцию перемешивали 1 час. После отстояния в течение 1 часа смесь

вакуумной фильтрации получали О-трет-бутил

N-(пиридинин-4-ил)карбамат (3,44 г).

R U 2 2 0 8 6 0 8

C 2

(1,94 мл), дихлорметан (40 мл), уксусный ангидрид (20,8 мл), а, затем N,N-диметиламинопиридин (0,1 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 часов смесь промывали 0,1 н. хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным раствором соли. После суши над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После промывания дихлорпропиленом эфиром получали N-трет-бутил

N-(1-ацитилпиридин-4-ил)карбамат (4,01 г). ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 1,23 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,70 (2H, искажен. т, J= 11,4 Гц), 1,97 (3H, с), 2,64 (1H, шир. т, J=11,1 Гц), 3,04 (1H, дг, J=2,8, 11,5 Гц), 3,42 (1H, м), 3,72 (1H, шир. д, J=15,0 Гц), 4,19 (1H, шир. д, J= 13,1 Гц), 6,86 (1H, д, J=7,5 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 243.

Получение 4

К раствору N-трет-бутил N-(1-ацитилпиридин-4-ил)карбамата (4,01 г) в дихлорметане (24 мл) прибавляли 4 н. хлористый водород в диксане (24 мл). Растворители удаляли при пониженном давлении. После промывания дихлорпропиленом эфиром получали гидрохлорид 1-ацитил-4-аминоипиридиника (2,02 г).

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 1,41 (2H, м), 1,93 (2H, искажен. т), 2,00 (3H, с), 2,60 (1H, шир. т, J=10,4 Гц), 3,05 (1H, шир. т, J=11,3 Гц), 3,12 (1H, м), 3,84 (1H, шир. д, J=14,0 Гц), 4,34 (1H, шир. д, J=13,0 Гц), 8,32 (3H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 143.

Получение 5

К раствору фенилхлорформата (5,64 г) в дихлорметане (70 мл) прибавляли раствор 4-аминоипиридина (2,64 г) и триизопропамина (5,02 мл) в дихлорметане (100 мл) по каплям при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 1 часа растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (200 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После суши над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли дихлорпропиленом эфиром и отфильтровывали сажи. После промывания дихлорпропиленом эфиром получали N-О-фенил N-(4-пиридин-4-ил)карбамат (5,07 г).

ЯМР (CDCl₃, δ): 7,17 (2H, м), 7,27 (1H, м), 7,3-7,5 (4H, м), 8,50 (2H, дд, J=1,4, 5,0 Гц), 8,06 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 215.

Получение 6

К раствору хлористого сульфурила (3,55 мл) в хлорформе (45 мл) прибавляли раствор 1-ацитилпиретазина (5,66 мл) и триизопропамина (6,16 мл) в хлорформе (15 мл) по каплям при охлаждении на водяной бане со льдом. После перемешивания в течение 6 часов осадок собирали фильтрованием. После суши над гидроксидом натрия получали 1-ацитилпиретазин-4-сульфонхлорид (2,43 г).

ЯМР (CDCl₃, δ): 2,15 (3H, с), 3,35 (4H, м), 3,69 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,83 (2H, шир. с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 227.

Получение 7

К раствору 1-бензил-4-аминопиридина (1,13 г) в дихлорметане (10 мл) прибавляли раствор 4-фторбензоилхлорида (0,99 г) в дихлорметане (1 мл) и дихлорпропиленом (1,09 мл) при охлаждении на водяной бане со льдом. Смесь дали медленно нагреваться до температуры окружающей среды при перемешивании. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли. После суши над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колончной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан:метанол = 15: 1). После промывания смесью дихлорпропиленом эфир и гексан (1:1) получали N-(1-бензилпиридин-4-ил) 4-фторбензамид (1,31 г).

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 1,4-1,7 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,01 (2H, шир. т, J= 10,7 Гц), 2,81 (2H, шир. т, J=11,6 Гц), 3,46 (2H, с), 3,73 (1H, м), 7,2-7,4 (7H, м), 7,90 (2H, дд, J=5,6, 8,9 Гц), 8,26 (1H, шир. д, J=7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 313.

Получение 8

Следующее соединение получали, используя 4-амино-1-бензилпиридин в качестве исходного соединения способом, аналогичным способу примера 2.

N-(1-бензилпиридин-4-ил)-N-(4-фторфре-

ним)мочевина

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 1,25-1,5 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,0-2,2 (2H, м), 2,65-2,8 (2H, м), 3,4-3,6 (3H, м), 6,07 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=9 Гц), 7,2-7,45 (2H, м), 8,35 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 328.

Получение 9

К раствору

N-(1-бензилпиридин-4-ил)-N-(4-фторфре-
ним)мочевины (3,0 г) в смеси метанола (15 мл) и тетрагидрофурана (15 мл) прибавляли палладий на угле (10% масса/масса, 50% сырого, 0,6 г) и гидролизовали указанную смесь при атмосферном давлении водорода в течение 8 часов. Катализатор отфильтровывали и упаривали растворитель

при пониженном давлении, получая остаток, который растирали с дихлорпропиленом эфиром, получая N-(пиридин-4-ил)-N-(4-фторфенил)мочевину (у 1,97 г).

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 1,1-1,4 (2H, м), 1,65-1,85 (2H, м), 2,3-2,65 (2H, м), 2,8-3,0 (2H, м), 3,3-3,7 (1H, м), 6,08 (1H, д, J=6 Гц), 7,04 (2H, т, J=9 Гц), 7,25-7,5 (2H, м), 8,33 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 238.

Получение 10

Смесь

N-(1-бензилпиридин-4-ил) 4-фторбензамида (937 мг) и 10% палладия на угле (50% сырого, 0,2 г) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 7,5 часов при температуре окружающей среды. Катализатор удаляли на стеклянной фильтре и упаривали растворитель при пониженном давлении. После промывания дихлорпропиленом эфиром получали N-(пиридин-4-ил) 4-фторбензамид (653 мг).

ЯМР (ДМСO-d₆, δ): 1,40 (2H, дд, J=4,0,

11,9, 23,8 Гц), 1,72 (2Н, шир. д. J = 9,5 Гц), 2,3-2,7 (2Н, м), 2,8-3,2 (2Н, м), 3,80 (1Н, м), 7,27 (2Н, т, J =8,9 Гц), 7,92 (2Н, д, J =5,6, 8,9 Гц), 8,26 (1Н, д, J =7,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 223.

Пример 1

К раствору О-фенил N-(4-пиридил)карбамата (446 мг) в 1,2-дихлорметане (5 мл) прибавляли суспензию 1-ацетилпиперазина (1,12 г) в 1,2-дихлорметане (20 мл) при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 60 °C при перемешивании в течение 9 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли дихлорметаном и водой. Водную фазу отделяли и доводили до pH 11,5 при помощи раствора гидроксида натрия. К водному раствору добавляли избыток хлористого натрия. Смесь экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (примерно 10:1) и промывали органическую фазу насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колончной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан:метанол: водный аммиак = 10:1:0,1). После промывания дихлорпропиленом получали 1-ацетил-4-(4-пиридиламинокарбонил)пиперазин (398 мг).

ЯМР (ДМСО-д₆, 8): 2,03 (3Н, с), 3,3-3,6 (8Н, м), 7,47 (2Н, д, J =1,5, 4,8 Гц), 8,31 (2Н, дд, J =1,5, 4,8 Гц), 9,01 (1Н, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 271.

Пример 2

К раствору 1-ацетилпиперазина (0,648 г) в тетрагидрофуране (10 мл) прибавляли при перемешивании 4-фторфенилпиперазин (0,574 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 1 часа растворитель удаляли выпариванием при пониженном давлении, а остаток растирали с дихлорпропиленом эфиром, получая 1-ацетил-4-(4-фторфенилкарбамоил)пиперазин (1,25 г).

ЯМР (ДМСО-д₆, 8): 2,03 (3Н, с), 3,3-3,6 (8Н, м), 7,07 (2Н, т, J =9 Гц), 7,46 (2Н, дд, J =5,9 Гц), 8,61 (1Н, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 266.

Пример 3

Следующее соединение получали, используя 1-трет-бутилкарбонилпиперазин в качестве исходного соединения, способом, аналогичным способу примера 2:

1-трет-бутилкарбонил-4-(4-фторфенилкара-

бамоил)-пиперазин:

ЯМР (ДМСО-д₆, 8): 1,42 (9Н, с),

3,25-3,5 (8Н, м), 7,07 (2Н, т, J =9 Гц), 7,45 (2Н, дд, J =5,9 Гц), 8,60 (1Н, с).

Масс-спектр (LD) (m/z): 346,2.

Пример 4

К раствору пиридин-4-карбоновой кислоты (1,0 г) и триэтамина (1,2 мл) в толуоле (20 мл) прибавляли дифенилфосфорилазид (1,75 мл) при температуре окружающей среды. Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 30 минут и охлаждали до 0 °C. К смеси прибавляли

1-трет-бутилкарбонилпиперазин (1,51 г) и давали смеси нагреться до 90 °C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры

окружающей среды реакционную смесь растворяли в этилацетате, промывали по очереди водой и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (150 мл) при элюировании 0-7% метанола в дихлорметане. В результате растворения со смесью дихлорпропиленового эфира и этанола получали

5 1-трет-бутилкарбонил-4-(пиридин-4-илкарба-
мил)пиперазин (0,66 г).
ЯМР (ДМСО-д₆, 8): 1,42 (9Н, с),
3,25-3,5 (8Н, м), 7,46 (2Н, д, J =15,5 Гц),
8,30 (2Н, д, J =1,5, 5 Гц), 9,00 (1Н, с).

Масс-спектр (LD) (m/z): 307,2.

Пример 5

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (0,4 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,54 мл) и 4-фторфенилфорфоримат (0,29 мл) при 0 °C..

20 Смесь давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали 1 час, затем растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделившийся органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с дихлорпропиленовым эфиром, получая

25 1-ацетил-4-(4-фторфениоксикарбониламино)пиридин (347 мг).
ЯМР (ДМСО-д₆, 8): 1,15-1,55 (2Н, м),
1,7-1,95 (2Н, м), 2,00 (3Н, с), 2,65-2,85 (1Н, м), 3,0-3,25 (1Н, м), 3,5-3,7 (1Н, м),
3,7-3,9 (1Н, м), 4,15-4,3 (1Н, м), 7,05-7,3 (4Н, м), 7,66 (1Н, д, J =8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 281.
Пример 6

К суспензии гидрохлорида 40 1-ацетил-4-аминопиперидина (715 мг) в дихлорметане (7 мл) прибавляли дихлорпропилямин (1,83 мл) и раствор 4-фторбензойного хлорида (0,83 мл) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 6,5 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колончной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан:метанол = 50:1 до 10:1). После промывания дихлорпропиленовым эфиром получали

45 N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (738 мг).
ЯМР (ДМСО-д₆, 8): 1,40 (2Н, м), 1,81 (2Н, искальвенный т, J =12,4 Гц), 2,01 (3Н, с), 2,68 (1Н, шир. т, J =11,4 Гц), 3,13 (1Н, шир. т, J =11,6 Гц), 3,83 (1Н, шир. т, J =13,9 Гц), 4,01 (1Н, м), 4,33 (1Н, шир. д, J =13,7 Гц), 7,29 (2Н, т, J =8,9 Гц), 7,92 (2Н, дд, J =5,5, 8,8 Гц), 8,31 (1Н, д, J =7,7 Гц).

55 Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.
Пример 7

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиперидина (536 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли гидрохлорид

изоникотиноилхлорида (534 мг) и дизопропилэтаптамин (1,05 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 8 часов реакционную смесь выливали в воду и разбавляли дихлорметаном. Доводили pH данной смеси до 8,5 при помощи 1 н. раствора гидроксида натрия. Прибавляли к смеси хлорид натрия и отделяли органическую фазу. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, а объединенную органическую фазу сушили над сульфатом магния. Растворители удалили при пониженном давлении. Остаток очищали колончной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан-метанол = 10:1). После кристаллизации из смеси дизопропилового эфира-н-тексана получали N-(1-ацетилпиридин-4-ил)-N'-изоникотинамид (477 мг).

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,4 (2H, m, 1,83 (2H, искаченный т, J=11 Гц), 2,01 (3H, с), 2,69 (1H, шир. т, J=11 Гц), 3,14 (1H, шир. д, J=12 Гц), 3,83 (1H, шир. д, J=14,1 Гц), 4,03 (1H, м), 4,33 (1H, шир. д, J=13,1 Гц), 7,75 (2H, дд, J=1,7, 4,4 Гц), 8,62 (1H, д, J=7,5 Гц), 8,72 (2H, дд, J=1,6, 4,4 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 248.

Пример 8

К 1-ацетил-4-аминопиридина (715 мг) в дихлорметане (7 мл) прибавляли дизопропилэтаптамин (1,83 мл) и раствор 4-фторбензосульфонилхлорида (0,83 мл) в дихлорметане (2 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 6,5 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. После сушили над сульфатом магния растворители удалили при пониженном давлении. Остаток очищали колончной хроматографией (силикагель 50 мл, дихлорметан-метанол от 50:1 до 20:1). После промывания дизопропиловым эфиром получали N-(1-ацетилпиридин-4-ил)-4-фторбензосульфонамид (659 мг).

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,21 (2H, м), 1,54 (2H, м), 1,94 (3H, с), 2,66 (1H, шир. т, J=10,8 Гц), 3,02 (1H, дт, J=2,9, 12,0 Гц), 3,22 (1H, м), 3,64 (1H, шир. д, J= 14,0 Гц), 4,05 (1H, шир. д, J=13,2 Гц), 7,44 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,8-8,0 (3H, м).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 9

К раствору 0-фенил N-(4-пиридил)карбамата (0,81 г) в хлоросформе (10 мл) прибавляли гидрохлорид 1-ацетил-4-аминопиридина (0,68 г) и тризтиламин (1,06 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 дня смесь превращалась в раствор. Растворители удалили при пониженном давлении. Остаток очищали колончной хроматографией (силикагель 100 мл, дихлорметан: метанол = 10:1 до 5:1 и силикагель 50 мл, дихлорметан-метанол водный аммиак = 10:1:0,1). Растворители из требуемых фракций удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в метаноле (5 мл) и дихлорметане (5 мл) и прибавляли к раствору 4 н. хлористый водород в диксане (1,5 мл).

Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток азотпропон упаривали с метанолом. После кристаллизации из дихлорпропилового эфира и н-тексана получали

5 N-(1-ацетилпиридин-4-ил)-N'-4-пиридил)мочевину (343 мг).

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,1-1,6 (2H, м, 1,77 (2H, м), 2,01 (3H, с), 2,94 (1H, шир. т, J=10,4 Гц), 3,22 (1H, шир. т, J=10,1 Гц), 3,76 (2H, м), 4,05 (1H, д, J= 13,6 Гц), 7,60 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,83 (2H, д, J=6,8 Гц), 8,52 (2H, д, J= 7,1 Гц), 11,21 (1H, с), 14,66 (1H, шир. т).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 263.

Пример 10

К суспензии гидрохлорида 1-ацетил-4-аминопиридина (536 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли 4-фторфениллизоцианат (575 мг) и дизопропилэтаптамин (5,75 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3 часов разбавляли водой и отделяли дихлорметаном. Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом магния и удалили растворители при пониженном давлении. После кристаллизации из дизопропилового эфира и н-тексана получали

25 N-(1-ацетилпиридин-4-ил)-N'-4-фторфенил)мочевину (448 мг).

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,1-1,5 (2H, м), 1,80 (2H, искаченный т, J=10 Гц), 2,00 (3H, с), 2,77 (1H, шир. д, J=10,8 Гц), 3,14 (1H, шир. д, J=11,1 Гц), 3,5-3,9 (2H, м), 4,16 (1H, шир. д, J=13,2 Гц), 6,15 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,05 (2H, т, J=8,9 Гц), 7,40 (2H, дд, J=5,0, 9,2 Гц), 8,37 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 280.

Пример 11

К раствору

40 4-(4-фторбензосиламино)пиперидина (0,25 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очищенному пиридину (0,14 мл) и метилхлорформату (87 мкг) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. К смеси прибавляли N,N-диметиламинопиридин (0,13 г) и оставляли при перемешивании еще на 1 час. Реакционную смесь растворили в смеси воды и этилацетата. Отделенный органический слой промывали по очищенному хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При упаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с дизопропиловым эфиром, получая

45 55 4-(4-фторбензосиламино)-1-метоксикарбонил пиперидин (0,265 г).

ЯМР (ДМСО-d₆, δ): 1,3-1,6 (2H, м), 1,75-1,9 (2H, м), 2,8-3,05 (2H, м), 3,80 (3H, с), 3,85-4,1 (2H, м), 7,29 (2H, т, J=9 Гц), 7,91 (2H, дд, J=6,9 Гц), 8,30 (1H, д, J=8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 281.

Пример 12

К раствору

4-4-(4-фторбензосиламино)пиперидина (0,25 г) в пиридине (5 мл) прибавляли по очищенному 4-трифторбензол-сульфонилхлоридом (0,219 г) и

катализитическое количество N,N-диметиламинопиридина при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа, затем растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с дизопропиловым эфиром, получая 4-(4-фторбензиламино)-1-(4-трифторметилсульфонил)-пиридин (0,38 г).

ЯМР (ДМСO-d_6 , δ): 1,45-1,7 (2H, м), 1,8-1,95 (2H, м), 2,35-2,55 (2H, м), 3,5-3,65 (3H, м), 7,28 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,50 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,75-7,95 (4H, м), 8,31 (1H, д, $J=8$ Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 381.

Пример 13

К раствору

4-(4-фторбензиламино)пиридинина (0,15 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (82 мкл) и 4-трифторметоксизобензилхлорид (106 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 часов, затем растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании растворителя при пониженном давлении получали 4-(4-фторбензиламино)-1-(4-трифторметоксизобензил)пиридин (205 мг).

ЯМР (ДМСO-d_6 , δ): 1,3-1,7 (2H, м), 1,7-2,0 (2H, м), 2,7-3,4 (2H, м), 3,4-3,8 (1H, м), 3,9-4,2 (1H, м), 4,2-4,6 (1H, м), 7,30 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,35-7,6 (4H, м), 7,91 (2H, д, $J=6,9$ Гц), 8,35 (1H, д, $J=8$ Гц).

Масс-спектр (LD) (m/z): 433,2.

Пример 14

К раствору

4-(4-фторбензиламино)пиридинина (0,15 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,14 мл) и метансульфонилхлорид (98 мкл) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. К смеси прибавляли N,N-диметиламинопиридина (0,13 г) и оставляли при перемешивании еще на 1 час. Реакционную смесь растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с дизопропиловым эфиром, получая 4-(4-Фторбензиламино)-1-метансульфониллиптидин (0,30 г).

ЯМР (ДМСO-d_6 , δ): 1,45-1,7 (2H, м), 1,8-2,05 (2H, м), 2,7-2,95 (2H, м), 2,88 (3H, с), 3,5-3,65 (2H, м), 3,8-4,05 (1H, м), 7,30 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,91 (2H, дд, $J=8$ Гц), 8,36 (1H, д, $J=8$ Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 15

К раствору

N-(пиридин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевины (0,3 г) в тетрагидрофуране (4 мл) прибавляли по очереди пиридин (0,28 мл), метилхлоромагний (98 мкл) и катализитическое количество N,N-диметиламинопиридина при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов.

Реакционную смесь растворяли в смеси воды и этилацетата. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с дизопропиоловым эфиром, получая

15 насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с дизопропиоловым эфиром, получая

16 N-(1-метоксикарбониллиптидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (0,312 г).

ЯМР (ДМСO-d_6 , δ): 1,1-1,4 (2H, м), 1,7-1,9 (2H, м), 2,8-3,1 (2H, м), 3,5-3,75 (1H, м), 3,59 (3H, с), 3,75-3,95 (2H, м), 6,15 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,05 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,37 (2H, дд, $J=5,9$ Гц), 8,37 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 296.

Пример 16

К раствору

N-(пиридин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевины (0,3 г) в тетрагидрофуране (4 мл) прибавляли по очереди N,N-диметиламинопиридин (0,23 г) и 4-фторбензосульфонилхлорид (0,25 г) при 0°C. Смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа.

Реакционную смесь растворяли в смеси воды и дихлорметана. Отделенный органический слой промывали по очереди хлористоводородной кислотой (1 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушили над сульфатом магния. При выпаривании при пониженном давлении получали остаток, который растирали с дизопропиоловым эфиром, получая

17 N-(1-(4-фторфенильсульфонил)-липтидин-4-ил)-N'-(4-фторфенил)мочевину (0,458 г).

ЯМР (ДМСO-d_6 , δ): 1,3-1,6 (2H, м), 1,75-1,95 (2H, м), 2,45-2,7 (2H, м), 3,35-3,6 (3H, м), 6,14 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,03 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,34 (2H, дд, $J=5,9$ Гц), 7,50 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,75-7,95 (2H, м), 8,31 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 396.

Пример 17

К суспензии

N-(пиридин-4-ил)-4-фторбензамид (0,5 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли пиридин (218 мкл), дихлорметан (5 мл) и бензосульфонилхлорид (290 мкл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3,5 часов в смесь вливали воду (5 мл). Органический слой отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушили над сульфатом магния растворителями, удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колонной хроматографии (силикагель, от смеси толуол: этилацетат = 1:1 до этилацетата). После промывания дизопропиоловым эфиром получали

18 N-(4-фторбензиламино)-1-метансульфониллиптидин (0,30 г).

ЯМР (ДМСO-d_6 , δ): 1,3-1,6 (2H, м), 1,75-1,95 (2H, м), 2,45-2,7 (2H, м), 3,35-3,6 (3H, м), 6,14 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,03 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,34 (2H, дд, $J=5,9$ Гц), 7,50 (2H, т, $J=9$ Гц), 7,75-7,95 (2H, м), 8,31 (1H, с).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 396.

Пример 18

К раствору

19 N-(4-фторбензиламино)-1-метансульфониллиптидин (0,30 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли пиридин (218 мкл), дихлорметан (5 мл) и бензосульфонилхлорид (290 мкл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 3,5 часов в смесь вливали воду (5 мл). Органический слой отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушили над сульфатом магния растворителями, удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колонной хроматографии (силикагель, от смеси толуол: этилацетат = 1:1 до этилацетата). После промывания дизопропиоловым эфиром получали

N-(1-бензоципиперидин-4-ил)-4-фторбензамида (515 мг).

ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 1,50 (2Н, шир. с), 1,85 (2Н, шир. с), 2,8-3,2 (2Н, м), 3,61 (1Н, м), 4,1 (1Н, м), 4,35 (1Н, м), 7,29 (2Н, т, J=8,9 Гц), 7,3-7,5 (5Н, м), 7,92 (2Н, д, J=5,6, 8,9 Гц), 8,34 (1Н, д, J=7,9 Гц).
Масс-спектр (APCI) (m/z): 327.

Пример 18

К спуснени

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамида (556 мг) в дихлорметане (5 мл) прибавляли пивалоксипропид (0,37 мл), пиридин (0,24 мл) и N,N-диметиламинопиридин (25 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 дня смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После растворения с дизопропиловым эфиром получали N-(1-пивалоксипиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (305 мг).

ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 1,20 (9Н, с), 1,41 (2Н, м), 1,7-1,9 (2Н, м), 2,91 (2Н, шир. т, J=11,9 Гц), 4,07 (1Н, м), 4,27 (2Н, шир. д, J=13,3 Гц), 7,29 (2Н, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2Н, д, J=5,6, 8,9 Гц), 8,30 (1Н, д, J=7,8 Гц).
Масс-спектр (APCI) (m/z): 329.

Пример 19

К спуснени

N-(пиперидин-4-ил)-4-фторбензамида (556 мг) в дихлорметане (6 мл) прибавляли циклопропанкарбоновую кислоту (0,20 мл), 1-гидроксибензотриазол (338 мг) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (480 мг) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 21 часа смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После кристаллизации из димопропилового эфира получали N-(1-циклогексипиперидин-4-ил)-4-фторбензамид (527 мг).

ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 0,6-0,8 (4Н, м), 1,2-1,6 (2Н, м), 1,7-2,0 (2Н, м), 1,85 (1Н, м), 2,72 (1Н, м), 3,21 (1Н, м), 4,04 (1Н, м), 4,30 (2Н, м), 7,29 (2Н, т, J=8,9 Гц), 7,92 (2Н, д, J=5,6, 8,9 Гц), 8,31 (1Н, д, J=7,7 Гц).
Масс-спектр (APCI) (m/z): 313.

Пример 20

1-Трет-бутилцикобарбонил-4-(4-фторфенил)рамамонил-пиперазин (0,30 г) растворяли в растворе хлористого водорода в этилацетате (4 н, 2 мл) и перемешивали данный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Растворители удаляли выпариванием при пониженном давлении, получая 1-(4-фторфенил)карбамонилпиперазин (3 мл) в виде белого порошка, который растворяли в дихлорметане (3 мл), и прибавляли к смеси поочереди пиридин (0,25 мл), 4-гидроксифенилкарбонилхлорид (0,146 мл) и катализитическое количество N,N-диметиламинопиридина. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 12 часов смесь промывали по-очереди хлористоводородной

кислотой (0,5 н.), водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (50 мл) при элюировании 0-3% метанола в дихлорметане, получая 1-(4-фторфенилкарбамонил)-4-(4-трифтормето ксибензен)-пиперазин (0,19 г).

ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 3,2-3,8 (8Н, м), 7,08 (2Н, т, J=9 Гц), 7,35-7,5 (4Н, м), 7,5-7,65 (2Н, м).
Масс-спектр (LD) (m/z): 434.

Пример 21

Следующее соединение получали, используя метилхлорформат в качестве реакционноспособного производного по карбоксигруппе, способом, аналогичным способу примера 20.

1-Метоксицикобарбонил-4-(4-фторфенил)карба монил-пиперазин
ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 3,3-3,5 (8Н, м), 3,62 (3Н, с), 7,07 (2Н, т, J=9 Гц), 7,44 (2Н, д, J=5,9 Гц), 8,62 (1Н, с).
Масс-спектр (APCI) (m/z): 282.

Пример 22

Смесь N-цетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (514 мг, 1-гидроксикетонатризола (405 мг), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (575 мг) и 4-фторанилина (284,2 мл) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным раствором соли. После сушки над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель (40 мл, дихлорметан:метанол = 15:1). После растворения с димопропиловым эфиром получали

1-ацетил-4-(4-фторфенил)карбамонилпиперидин (532 мг).
ЯМР (ДМСО-д₆, δ): 1,3-1,7 (2Н, м), 1,8 (2Н, м), 2,01 (3Н, с), 2,5 (2Н, м), 3,05 (1Н, шир. т, J=10,6 Гц), 3,87 (1Н, шир. д, J=14,1 Гц), 4,40 (1Н, шир. д, J=13,1 Гц), 7,12 (2Н, т, J=8,9 Гц), 7,61 (2Н, д, J=5,1, 9,1 Гц), 9,96 (1Н, с).
Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Пример 23

К раствору 1-ацетилпиперазин-4-сульфонилхлорида (0,91 г) в хлороформе (10 мл) прибавляли 4-форанилин (0,38 мл) и триэтиламин (0,56 мл), при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 6 дней растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель 100 мп, дихлорметан:метанол = 19:1). После промывания димопропиловым эфиром получали

1-ацетил-4-(4-фторфенил)сульфамонилпиперазин (716 мг).
ЯМР (CDCl₃, δ): 1,97 (3Н, с), 3,09 (4Н, м), 3,37 (4Н, с), 7,20 (4Н, м), 10,00 (1Н, с).
Масс-спектр (APCI) (m/z): 302.

Пример 24

К раствору О-трет-бутил-1-ацетилпиперидин-4-ил)карбамата (0,97 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл)

прибавляли 60% гидрид натрия (0,18 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 40 минут к реакционной смеси прибавляли 4-фторбензилбромид (0,6 мл). После дополнительного перемешивания в течение 4 часов реакционную смесь выливали в смесь этилацетата (50 мл) и воды (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушики над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колонной хроматографией (силикагель 100 мл, толуол-этилацетат = от 1:1 до 1:2). После кристаллизации из дихлоропропилового эфира и н-тексана получали О-трет-бутил N-(4-фторбензил)-N-(1-ацетилпiperидин-4-ил)карбамат (922 мг).

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,35 (9Н, шир. с), 1,3-1,8 (4Н, м), 1,95 (3Н, с), 2,3-2,6 (1Н, м), 2,97 (1Н, м), 3,80 (1Н, шир. д, J =15,2 Гц), 4,0 (1Н, м), 4,32 (2Н, с), 4,2-4,6 (1Н, м), 7,0-7,4 (4Н, м).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 295.

Пример 25

К раствору О-трет-бутил N-(4-фторбензил)-N-(1-ацетилпiperидин-4-ил)карбамат (0,5 г) в дихлорметане (5 мл) прибавляли 4 н. хлористый водород в дioxane (5 мл). Реакционную смесь разбавляли дихлоропропиловым эфиром и собирали осадки фильтрованием. После сушики при пониженном давлении получали гидрохлорид 1-ацетил-4-(4-фторбензил)-аминопиперидина (409 мг).

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,54 (2Н, м), 2,02 (3Н, с), 2,0-2,3 (2Н, м), 2,4-2,7 (1Н, м), 3,04 (1Н, шир. т, J =12,1 Гц), 3,29 (1Н, м), 3,9 (1Н, м), 4,17 (2Н, с), 4,44 (1Н, м), 7,66 (2Н, шир. т, J =8,8 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 251.

Пример 26

К раствору N-(1-ацетилпiperидин-4-ил)-4-фторбензамида (529 мг) в N,N-диметилформамиде (5 мл) прибавляли гидрид натрия (0,1 г). После перемешивания в течение 45 минут к раствору прибавляли йодистый метил (623 мл). После перемешивания в течение 45 минут смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли. После сушики над сульфатом магния растворители удаляли при пониженном давлении. После растворения с дихлоропропиловым эфиром получали N-(1-ацетилпiperидин-4-ил)-N-метил-4-фторбензамида (248 мг).

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 1,65 (4Н, м), 2,00 (3Н, с), 2,78 (3Н, с), 3,8 (1Н, м), 4,4 (1Н, м), 2,0-4,6 (3Н, шир. м), 7,26 (2Н, т, J =8,9 Гц), 7,46 (2Н, дд, J =5,6, 8,7 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 301.

Пример 27

Суспензию 1-ацетилпiperазина (0,627 г), 2-хлор-4'-фторацетофенона (0,844 г) и гидрокарбоната кальция (0,735 г) в ацетонитриле (12 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. После удаления твердого вещества фильтрованием фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая остаток,

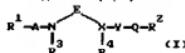
который хроматографировали на силикагеле (100 м) элюированием 0,5% метанола в дихлорметане. Требуемое соединение в свободной форме растворяли в этилацетате (2 мл) и прибавляли к данному раствору раствор хлористого водорода в этилацетате (4 н, 2 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали дихлоропропиловым эфиром и сушили в вакууме, получая гидрохлорид 1-ацетил-4-(4-фторфенилкарбонилметил)пиперазина (1,47 г).

ЯМР (ДМСО- d_6 , δ): 2,06 (3Н, с), 2,95-3,8 (6Н, м), 3,9-4,15 (1Н, м), 4,2-4,45 (1Н, м), 5,13 (2Н, с), 7,48 (2Н, т, J =9 Гц), 8,09 (2Н, дд, J =5,9 Гц).

Масс-спектр (APCI) (m/z): 265.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы I



в которой R^1 представляет собой C_1C_6 аликанол, C_1C_8 аликосикарбонил, бензоил, бензоил, замещенный галоген (C_1C_6) алкоси, C_1C_8 алкилсульфонил, фенилсульфонил, фенилсульфонил, замещенный галогеном; или цикло (C_3C_8) аликарбонил,

R^2 представляет собой фенил, фенилокси или фениламино, где каждый фенил может быть замещен галогеном, пиридин, или пиридинамин;

А представляет собой одинарную связь;

Е представляет собой этилен;

Х представляет собой CH ;

35 Y представляет собой $-\text{N}(\text{R}^5)$ (где R^5 представляет собой водород);

Q представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{SO}_2-$;

R^3 и R^4 , взятые вместе, образуют этилен, и его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где Q представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.

3. Соединение по п.2, представляющее собой

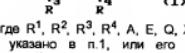
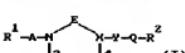
$\text{N}-(1\text{-ацетилпiperидин-4-ил})-4\text{-фторбензамид}.$

4. Соединение по любому из п.1-3 или его

45 производственное лекарственное средства для лечения и/или предупреждения нарушений центральной нервной системы у мlekопитающих.

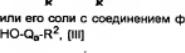
5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где нарушение центральной нервной системы выбрано из амнезии, шизофрении или слабости.

6. Способ получения соединения формулы I



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A , E , X и Y такие,

как указано в п.1, или его соли путем взаимодействия соединения формулы V



или его соли с соединением формулы III

$\text{HO}-\text{Q}-\text{R}^2$, III

или его реакционноспособным производным по карбокси- или сульфогруппе, или его солью,
где в вышесказанных формулах
Q₁ представляет собой -C(O)- или -SO₂-;
R¹, R², R³, R⁴, A и E такие, как указано в п.1.
7. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики нарушений

центральной нервной системы, содержащая соединение по п.1 в качестве активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым, в существенной степени нетоксичным носителем или экципентом.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где нарушение центральной нервной системы выбрано из амнезии, шизофрении или слабоумия.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

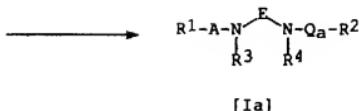
55

60

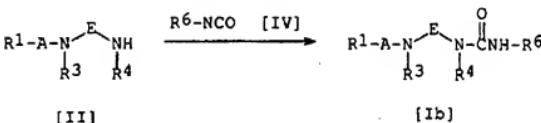
Способ 1

или его соль

или его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе, или его соль



или его соль

Способ 2

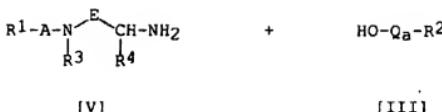
или его соль

или его соль

RU

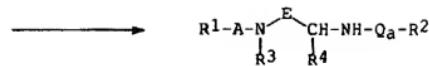
2208608

C2

Способ 3

или его соль

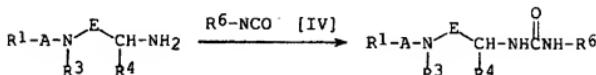
или его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе, или его соль



[Ic]

или его соль

Способ 4



[V]

[Id]

или его соль

или его соль

Способ 5

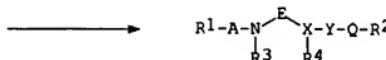


[VI]

[VII]

или его соль

или его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе, или его соль



[I]

или его соль

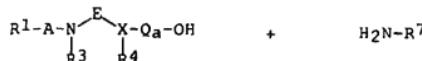
RU

2 2 0 8 6 0 8

C 2

RU 2 2 0 8 6 0 8 C 2

Способ 6

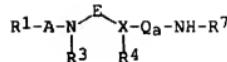


[VIII]

[IX]

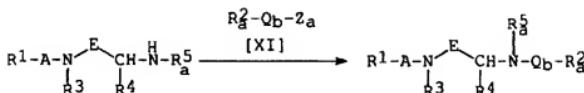
или его реакционноспособное производное по карбокси- или сульфогруппе, или его соль

или его соль



[Ie]

или его соль

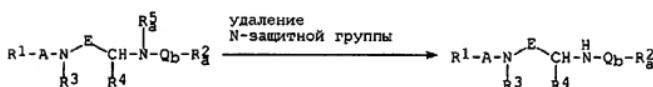
Способ 7

[X]

или его соль

[If]

или его соль

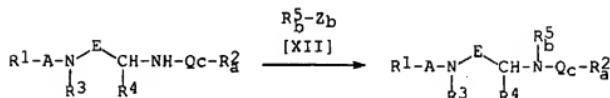
Способ 8

[If]

или его соль

[Ig]

или его соль

Способ 9

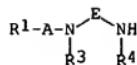
[Ih]

или его соль

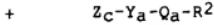
[Ii]

или его соль

Способ 10

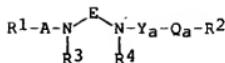


[II]



[XIII]

или его соль



[Ij]

или его соль

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A , E , Q , X и Y , каждый, являются такими, как определены выше,

Q_a представляет $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ или $-\text{SO}_2^-$,

R^6 представляет арил, который может быть замещен подходящим(и) заместителем(ми), или пиридин,

R^7 представляет низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, цикло(низший)алкил, арильную или гетероциклическую группу, каждая из которых может быть замещена подходящим(и) заместителем(ми),

R^5_a представляет N -защитную группу,

R^2_a представляет низший алкил, низший алкенил, низший алкинил, цикло(низший)алкил, арильную или гетероциклическую группу, каждая из которых может быть замещена подходящим(и) заместителем(ми),

Q_b представляет $-\text{CH}_2-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ или $-\text{SO}_2^-$,

Z_a является остатком кислоты,

RU 2208608 C2

RU 2208608 C2

RU

2208608

C2

Q_c является $-\text{C}=\text{O}$,
 R^5_b представляет низший алкил,
 Z_b является остатком кислоты,
 Z_c является остатком кислоты, и
 Y_a представляет низший алкилен.

Таблица 1

Тестируемое соединение (пример №)	Доза (мг/кг)	Эрекция пениса (число/час)
6	0,32	$0,71 \pm 0,29$
10	1,0	$0,78 \pm 0,22$
13	1,0	$0,43 \pm 0,20$
2	1	1,14
19	0,32	0,75

RU 208608 C2

R U 2 2 0 8 6 0 8 C 2